



Espacenet

## Bibliographic data: JP 11507406 (T)

### PURIFIED GALACTOMANNAN AS AN IMPROVED PHARMACEUTICAL EXCIPIENT

**Publication date:** 1999-06-29

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**

- international: A61K47/36; A61K9/20; C08B37/00; C08L5/14; (IPC1-7): A61K47/36; C08B37/00
- European: A61K9/20H6F; C08B37/00P6; C08L5/14

**Application number:** JP19960501932T 19960607

**Priority number(s):** WO1996US09659 19960607; US19950487605 19950607

**Also published as:**

- WO 9640163 (A1)
- CA 2224162 (A1)
- AU 6105896 (A)
- US 6063402 (A)

### Abstract not available for JP 11507406 (T) Abstract of corresponding document: WO 9640163 (A1)

Disclosed is a substantially anhydrous, powdered, galactomannan composition consisting essentially of a galactomannan hydrocolloid exhibiting about 50 % to about 90 % by weight of anhydromannose residues and about 10 % to about 50 % by weight anhydrogalactose residues; less than about 1 % by weight of protein material and less than about 3 % of other nonaqueous impurities. This material is useful for preparing pharmaceutical compositions both in the substantially anhydrous form but preferably in a hydrated form which includes about 5-15 % by weight water. The pharmaceutical compositions comprise a therapeutically effective amount of a drug, the hydrated powdered galactomannan composition and optionally other pharmaceutically-acceptable excipients. When the hydrated powdered purified galactomannan of the invention is used to form a tablet, one sees improved hardness in the tablet formed. The pharmaceutical composition of the invention is particularly valuable for delivering a therapeutically effective drug to the colon without significant release of the drug in the upper GI tract after oral administration of the composition. Unique means to prepare the purified galactomannan in large quantities is provided.

Last updated: 04.04.2011 Worldwide Database 5.7.20; 93p

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平11-507406

(43)公表日 平成11年(1999)6月29日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 8 B 37/00

C 0 8 B 37/00

G

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁)

(21)出願番号 特願平9-501932  
(86) (22)出願日 平成8年(1996)6月7日  
(85)翻訳文提出日 平成9年(1997)12月8日  
(86)国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 0 9 6 5 9  
(87)国際公開番号 W O 9 6 / 4 0 1 6 3  
(87)国際公開日 平成8年(1996)12月19日  
(31)優先権主張番号 0 8 / 4 8 7 , 6 0 5  
(32)優先日 1995年6月7日  
(33)優先権主張国 米国 (US)  
(81)指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, J P, KP, KR, MX, NZ, SG

(71)出願人 サイバス・ファーマスーティカル・インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94010・  
バーリンゲイム・ミッテンロード 877・  
スイート 200  
(72)発明者 ジベール、マーク・エス  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-  
2316・イースト パロアルト・ウッドラン  
ドアベニュー#66 1735  
(72)発明者 フレンド、デイビッド・アール  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94025・  
メンロパーク・ナインスアベニュー 454  
(74)代理人 弁理士 大島 陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 改善された医薬的付形剤としての精製されたガラクトマンナン

## (57)【要約】

概ね無水の、粉末化されたガラクトマンナン組成物が開示される。この組成物は、概ね、約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトースを有するガラクトマンナンヒドロコロイドと；約1重量%未満のタンパク質と；約3%未満の他の非水系の不純物とからなる。この物質は、概ね無水の形態または好適な約5乃至15重量%の水を含む水和された形態のどちらで医薬組成物を調製するのにも有用である。この医薬組成物は、治療効果を発揮する程度の量の薬物と、水和された粉末状のガラクトマンナン組成物とを含み、さらに所望に応じて他の医薬的に許容可能な付形剤を含み得る。本発明の水和された粉末状の精製されたガラクトマンナン使用して錠剤を作成する場合、形成された錠剤の硬さが向上されることがわかるだろう。本発明の医薬組成物は、経口投与された後、上部GI管内で薬物をほとんど放出することなく、治療効果のある薬物を結腸へと到達させるという点で医薬的な価値を有する。精製されたガラクトマンナンを大量に形成する特有の手段が提供される。

## 【特許請求の範囲】

1. 主としてガラクトマンナンヒドロコロイドからなる、概ね無水の、粉末状のガラクトマンナン組成物であって、前記ガラクトマンナンヒドロコロイドは、

約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水性不純物とを含むことを特徴とする組成物。

2. 前記タンパク質が前記組成物の0.5重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%未満であることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

3. 前記粉末状組成物の粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

4. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項3に記載の組成物。

5. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項4に記載の組成物。

6. 前記ガラクトマンナンが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

7. 主としてガラクトマンナンヒドロコロイドからなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物であって、前記ガラクトマンナンヒドロコロイドは、

約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水性不純物と；

約5重量%乃至約15.0重量%の水とを含むことを特徴とする組成物。

8. 前記タンパク質が前記組成物の0.5重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%未満であることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

9. 前記粉末状組成物の粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

10. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項9に記載の組成物。

11. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項10に記載の組成物。

12. 前記ガラクトマンナンヒドロコロイドが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

13. 医薬用組成物であって、

(a) 治療効果のある量の薬物と、

(b) (i) 約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドと；

(ii) 約1.0重量%未満のタンパク質と；(iii) 約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；(iv) 約5.0乃至約15.0重量%の水とから主としてなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物と、

(c) 所望に応じて加えられる他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む医薬組成物主。

14. 前記タンパク質が前記ガラクトマンナンヒドロコロイドの0.5

重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%未満であることを特徴とする請求項13に記載の組成物。

15. 前記粉末状ガラクトマンナンヒドロコロイドの粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項14に記載の組成物。

16. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項15に記載の組成物。

17. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項16に記載の組成物。

18. 前記ガラクトマンナンヒドロコロイドが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項13に記載の組成物。

19. (a) 全医薬用組成物の約1重量%乃至約60重量%の量で前記薬物が存在し、

(b) 全医薬用組成物の約40重量%乃至約99重量%の量で前記粉末状のガラクトマンナン組成物が存在し、

(c) 全医薬用組成物の約20.0重量%以下の所望に応じて前記他の付形剤が存在することを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

20. (a) 約5重量%乃至約40重量%の量で前記薬物が存在し、

(b) 約60重量%乃至約90重量%の量で前記粉末状のガラクトマンナン組成物が存在し、

(c) 約0.5重量%乃至約5重量%の量で前記他の付形剤が存在することを特徴とする請求項19に記載の医薬用組成物。

21. 前記ガラクトマンナンが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

22. 錠剤状の単位投薬形態にあることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

23. カプセル状の単位投薬形態にあることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

24. ゆるく結合した粉末からなる単位投薬形態にあることを特徴とする請求項13に記載の医薬用組成物。

25. グアールゴムを含むべき医薬用錠剤の硬度を向上する方法であって、

精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドから主としてなる組成物を、適切な活性物質及び所望に応じて付加される医薬的に許容可能な付形剤と混合する過程と、錠剤プレス機を用いて医薬用錠剤を形成する過程とを有し、

前記精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドが、

約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；

約5乃至約15.0重量%の水とを有することを特徴とする方法。

26. 前記タンパク質が0.5重量%未満であり、非水性不純物が2.0重量%

未満であることを特徴とする請求項25に記載の方法。

27. 前記ヒドロコロイドの粒子サイズが直径150ミクロン未満であることを特徴とする請求項25に記載の方法。

28. 前記粒子サイズが125ミクロン未満であることを特徴とする請求項27に記載の方法。

29. 前記粒子サイズが75ミクロン未満であることを特徴とする請求項28に記載の組成物。

30. 前記ガラクトマンナンヒドロコロイドが“*Cyamopsis tetragonolobus*”から得られたものであることを特徴とする請求項29

に記載の組成物。

31. 経口投与用の医薬的に許容可能な錠剤であって、前記錠剤は治療効果が得られる量の薬物と、ガラクトマンナンベースの組成物と、他の医薬的に許容可能な付形剤とを含んでおり、

前記ガラクトマンナンベースの組成物が、

約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンと；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；

約5乃至約15.0重量%の水とから主としてなることを特徴とする方法。

32. 経口投与された後、治療に効果のある薬物を上部GI管内でかなりの量が放出されないように好適に運ぶための医薬用組成物であって、この組成物は、

約0.5重量%乃至約10.0重量%の結腸疾患の治療に効果的または結腸壁から吸収されやすい薬物と；

約80重量%乃至約99重量%の精製されたガラクトマンナンヒドロコロイドと；

所望に応じて付加される約20重量%以下の他の医薬的に許容可能な付形剤とを含み、

前記ヒドロコロイドが、

約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンと；

約1.0重量%未満のタンパク質と；

約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；

約5乃至約15.0重量%の水とから主としてなることを特徴とする

医薬用組成物。

33. 前記薬物がコルチコステロイドであることを特徴とする請求項32に記載の組成物。

34. 前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、またはヒドロコルチゾンであることを特徴とする請求項33に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

改善された医薬的付形剤としての精製されたガラクトマンナン

技術分野

本発明は、新規な、高度に精製されたガラクトマンナンヒドロコロイド (galactomannan hydrocolloids) 及びそれらの医薬組成物における使用に関する。

背景

高等植物 (higher plants) から得られるヒドロコロイドは、長年に渡って知られている。そのようなヒドロコロイドには、例えば、グアールゴム、イナゴマメゴム (またはカロブゴムとも呼ばれる)、カラヤゴム、トラガカントゴム等がある。これらのヒドロコロイド、特にグアールゴムは、増量剤、結合剤、安定剤、湿度保持剤などとして食品添加物として使用されたり、便秘治療用の食品補助剤として使用されたり、ある種の薬物の調合体の結合特性、分解特性または濃縮特性に影響を与えるための医薬的な付形剤 (excipient) として使用されたり、或いは凝集剤、浮遊選鉱材、シックナー (thickner)、結合材、摩擦軽減材、臨時隔壁材などとして採鉱及び油井掘削業界に於いて使用されたりしている。

一般に、これらの天然のヒドロコロイドは、供給源により異なる様々なレベルの純度で得られる。グアールゴム及びイナゴマメゴムの主要な成分は、 $\alpha$ -D-ガラクトピラノーシル (galactopyranosyl) 基が単ユニットの側鎖として (1 $\rightarrow$ 6) リンケージによって結合した、(1 $\rightarrow$ 4) リンクした  $\beta$ -D-マンノピラノーシル (mannopyranosyl) 残基の長鎖からなるガラクトマンナンベースの多糖類である。ガラクトピラノース残基 (通常無水ガラクトースとして与えられる) のマンノピラノース残基 (通常無水マンノースとして与えられる) に対する割合は、ガラクトマンナンの供給源により、約 1 : 9 (約 10 重量%の無水ガラクトー

ス) 乃至約 1 : 1.0 (約 50 重量%の無水ガラクトース) の範囲でばらつきがある。(Anderson, E. の "Endosperm mucilagers of legumes: Occurance and Composition" Ind. Eng. Chem. (1949) 41:2887-90を参照されたい。) 都合の悪いことに、ガラクトマンナンベースの多糖類に関連して、医薬産業に於いて使用されるとき組成物に予想のできない悪影響を与え得るような様々な不純物が存在



する。

商業用品質のガラクトマンナンを得るには（例えば、グアールの種子からグアールゴムを得るには）、種子の殻（種子の約14乃至17%）を水に浸して柔らかくし、複数ステージからなる粉碎及びふるい分け装置によって取り除く。この装置は種子の成分の硬さの違いを利用する。種子の約43乃至47%を占める胚を特別なタイプのハンマーまたはローラーミルを用いる差動粉碎器によって取り除く。最後に、種子の35乃至45%を占め、ガラクトマンナン物質を含む残りの内乳を粉碎して所望の粒子サイズにし、食品用及び医薬用のグアールゴムとして市場に出す。残留する不純物には、水（約15重量%以下）、タンパク質（約10重量%以下）、酸性の不溶性物質（約7重量%以下）、及び灰分（約1.5重量%以下）が含まれる。従って、商業的に入手されるガラクトマンナンベースの多糖類組成物の34%に達する部分が不純物となり得る。

商業的に入手されるグアールゴムは一般に高い濃度で使用される場合、錠剤に十分な硬さを与えず、錠剤化プロセス、格納及び出荷に於ける荒い取り扱いに容易に耐えられるような錠剤組成物を与えないことが分かっている。従って、所望の特性を与えるためには他の付形剤を加える必要がある。他の付形剤は組成物のかさを増し、錠剤の大きさを増加させて飲み込みにくくする。

商業的に入手されるグアールゴムは様々な方法によって更に精製する

ことができることが知られている。成る方法では、ゴムを1～2時間の間、激しく攪拌されている約60°Cの水の中にゆっくりと注いで2g/リットルの溶液を形成し、バッチ式遠心分離器で遠心分離にかけ不溶性の物質を取り除く。続いてガラクトマンナンを溶液の体積1に対して95%のエタノールの体積2を加えることによって沈殿させる。得られた沈殿をエタノールで洗浄し、乾燥し、粉碎し、真空乾燥した後、粉末状に粉碎する（O. Nobleらによる“Carbohydrate Polymers, 12(1990)203-217”参照）。得られた材料を続いて水の中に入れ、そうして得られたゲルの流動学的性質を調べ、油井掘削業界にとって何か意味を持っていないかどうか調べる。グアールを精製するための別の方法も開示されており、その方法では親和クロマトグラフィ技術に於いて“jacalin-sepharose 4B

” 吸収剤を使用する (S. Chowdhury の “Glycoconjugate J. (1988) 5:27-34” 参照)。この方法では、4 乃至 12 mg の量の多糖類が得られるが、これは極めて純度が高く、一層の化学的な特徴付けがなされ得るはずである。用途については何ら示されておらず、性質も検査されていない。

驚くことに、高度に精製されたガラクトマンナン (例えばグアールゴム) を医薬用の付形剤として高レベルで用いて、薬物を含む錠剤を形成することにより、それが通常の商業的に入手されるグアールゴムを用いた錠剤と比べて非常に高い硬度 (hardness) を有するようにできることが分かった。また、そのような錠剤組成物は、カプセル組成物と同様に、標準的な、商業的に入手されるグアールゴムを用いた錠剤組成物と比べて長い期間に渡って非常に高い凝集性を示すことも分かった。更に高度に精製されたガラクトマンナンは非常に速い水和速度及び高い粘性を示す。

#### 発明の目的

本発明の目的は、安定な、精製された無水ガラクトマンナン組成物であって、1 重量%未満のタンパク質と3 重量%未満の他の不純物とに関連付けられ、医薬用組成物を形成するのに特に価値のあるガラクトマンナン組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、医薬用組成物、特に錠剤を形成するのに価値のある、水和された、精製されたガラクトマンナン組成物であって、そのような錠剤の硬さ特性を改善させるようなガラクトマンナン組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、高度に精製されたガラクトマンナンを含む改善された医薬用組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、医薬用組成物を形成するのに特に価値のある精製されたガラクトマンナンを提供するためのプロセスを提供することである。

本発明の別の目的は、高度に精製されたガラクトマンナン、特にグアールゴムの大規模生産用の信頼性の高い方法を提供することである。

本発明の更なる目的は、商業的に入手される製品に比べて向上された硬さ及び凝集性を示す、経口投与用の医薬的に許容可能な錠剤またはカプセル状の単位投

薬形態を提供することである。

本発明の別の目的は、精製されたガラクトマンナン材料を高い割合で含み、商業的に入手される不純物を含むガラクトマンナン（例えばグアールゴム）に比べて錠剤の硬さが改善されるような医薬用組成物を提供することである。

#### 発明の要約

本発明の一側面は、約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；約1.0重量%未満のタンパク質と；約3.0重量%未満の他の非水性不純物

とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドから主としてなる、概ね無水の、粉末状のガラクトマンナン組成物である。

本発明の別の側面は、約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；約1.0重量%未満のタンパク質と；約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；約5重量%乃至約15.0重量%の水とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドから主としてなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物である。

本発明の他の側面は、

(a) 治療効果のある量の薬物と、

(b) 概ね(i) 約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドと；(ii) 約1.0重量%未満のタンパク質と；(iii) 約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；(iv) 約5.0乃至約15.0重量%の水とからなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物と、

(c) 所望に応じて加えられる他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む医薬組成物である。

本発明の更に別の側面は、グアールゴムを含むべき医薬用錠剤の硬さを向上する方法であって、

精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドから主としてなる組成物を、適切な活性物質及び所望に応じて付加される医薬的に許容可能な付形剤と混

合する過程と、錠剤プレス機を用いて医薬用錠剤を形成する過程とを有し、前記精製されたガラクトマンナンベースのヒドロコロイドが、約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基と；約1.0重量%未満のタン

パク質と；約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；約5乃至約15.0重量%の水とを有することを特徴とする方法である。

本発明の更に別の側面は、経口投与された後、治療に効果のある薬物を上部GI管内でかなりの量が放出されないように好適に運ぶための医薬用組成物であって、この組成物は、

(a) 約0.5重量%乃至約10.0重量%の結腸疾患の治療に効果的または結腸壁から吸収されやすい薬物と；

(b) 約80重量%乃至約99重量%の精製されたガラクトマンナンヒドロコロイドと；

(c) 約20重量%以下の他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、マンノース及びガラクトース糖を用いたガラクトマンナン標準曲線を示す。

#### 実施例の説明

##### 組成

本発明は、少なくとも一部、高度に精製されたガラクトマンナンは医薬用組成物に使用されたとき特有の特性を有するという発見に基づいている。高度に精製されたガラクトマンナンを薬物の担体として使用することにより、商業的に入手可能なグアールゴムのようなガラクトマンナンと比べて、精製されたガラクトマンナンを組成物中に高い割合で使用した場合、大幅に硬度が改善された錠剤が得られることがわかった。さらに、高度に精製されたガラクトマンナンをベースとして有する医薬用組成物は、長期間に渡って高いレベルの凝集性を示す。これは、大幅に増加した粘度及び水和速度の向上によると思われる。また、これにより組成物からの薬物の放出が遅くなるが、これは水和がより速くなったことにより

、組成物の表面にゲルが形成されるためである。一方、高度に

精製されたガラクトマンナンを使用した緩く結合された組成物は、速やかに水和する傾向がありより速く分解する。例えばグアールゴムを精製することは知られているが(“Noble, ibid” 参照)、ほとんど全ての水を取り除き安定な無水組成物を形成すること、及びその材料を医薬の用途に用いることは試みられていない。同様に、“Chowdhury”の参考文献(ibid)は、クロマトグラフィコラムにミリigramの量の材料を得るための手段が与えているが、精製された材料の使用については示唆していない。

本発明の一側面は、約50重量%乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10重量%乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイドから主としてなる、概ね無水の、粉末状のガラクトマンナン組成物である。別の表現として、このことは、このガラクトマンナンでは、ガラクトースに対するマンノースの重量比が約1:9乃至約1:1であると表すこともできる。この高度に精製された材料は、約1.0重量%未満のタンパク質及び約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と組み合わせられる。概ね無水とは、本明細書では、水が約1.0重量%未満であるということを意味する。

本発明の重要な成分は、化学的にはガラクトマンナンとして指定される多糖類のヒドロコロイドである。ガラクトマンナンは $\alpha$ -D-ガラクトピラノーシル(galactopyranosyl)からなる単ユニットの側鎖が(1 $\rightarrow$ 6)リンケージによって結合した(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-マンノピラノーシル(mannopyranosyl)ユニットの長鎖からなる多糖類である。ガラクトマンナンは様々な植物において見られるが、分子サイズ及びD-ガラクトシル側鎖の数は様々に異なる。本発明で有用なガラクトマンナンはマメ科の内乳に広く見られる。マメ科の仲間の例を表1に示す。表1にはこれらのマメ科の仲間がマメの種子中の内乳の割合とともに示さ

れている。

表 1

マメ科の種子に含まれる内乳の推定量

Family	Endo- sperm %	Family	Endo- sperm %
Acacia	1-15	Glottidium	2
Astragalos	2-3	Glymnocladus	15
Baryxylum	30	Indigofera	20
Caesalpinia	8-40	Lespedeza	1-4
Cassia	10-60	Leucaena	15
Cercidium	20	Lotus	2-4
Ceratonia (carob)	50	Lysiloma	4
Chamaecrista	8-15	Melilotus	8-12
Colvillea	30	Mimosa	3-30
Crotalaria	8-25	Ononis	25
Cyamopsis (guar)	50	Parkinsonia	25
Cytisus	15	Parryella	20
Dalea	20	Prosopis	15
Daubentonia	10-15	Schrankia	12
Delonix	25	Sesbania	20
Desmanthus	15	Sophora	20-25
Desmodium	2	Trifolium	3-10
Gleditsia	30	Virgilia	20

表 2 はマメの種子から得られるいくつかのガラクトマンナンの大まかな組成と、無水マンノース残基のパーセンテージを無水ガラクトース残基と対比して示したものである。表 2 に示されているように、無水マン

ノースのパーセンテージはガラクトマンナンの組成物の約 50%～約 90%（例えば 86%）の範囲でばらついているのに対して、無水ガラクトースの割合は約 10%（例えば 14%）～約 50%の範囲のばらつきとなっている。

表 2

マメ科の種子から得られるガラクトマンナンの概略的な組成

Name of Seed	Anhydro-mannose %	Anhydro-galactose %
<i>Caesalpinia spinosa</i> (tara)	71	26
<i>Caesalpinia cacalaco</i> (huizache)	69	28
<i>Ceratonia siliqua</i> (carob, locust bean)	80-86	20-14
<i>Cercidium torreyanum</i> (palo verde)	73	22
<i>Delonix regia</i> (flame tree)	79	19
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (guar)	64	36
<i>Gleditsia triacanthos</i> (honey locust)	71	26
<i>Gymnocladus dioica</i> (Kentucky coffee)	71	26
<i>Sophora japonica</i>	81	16
<i>Desmanthus illinoensis</i> (prairie-mimosa)	70	26
<i>Indigofera hirsuta</i> (indigo)	72	23
<i>Cassia leptocarpa</i> (senna)	65	21
<i>Crotalaria intermedia</i> (rattlebox)	64	28
<i>Crotalaria juncea</i> (rattlebox)	60	-
<i>Crotalia striata</i> (rattlebox)	60	-
<i>Trigonella foenum graecum</i> (fenugreek)	52	48
<i>Medicago sativa</i> (alfalfa)	66	33

好適には、本発明において最も有用はガラクトマンナンは広くグアールと呼ばれている“*cyamopsis tetragonolobus*”という植物から得られる。これは約64%のマンノース残基のパーセンテージを示すとともに、

約36%のガラクトース残基パーセンテージを示す。本発明の組成物の重要な点は、ガラクトマンナンベースの組成物が高度に精製されており、約1重量%未満のタンパク質及び約3重量%未満の他の非水系の不純物と組み合わせられているということである。好適には、このタンパク質は、0.5重量%未満、より好適には0.3重量%未満であり、他の非水系不純物は好適には2重量%未満、より好適には1重量%未満である。商業的に入手可能なグアールゴムは、約70~82%のガラクトマンナン多糖類を含み、さらにタンパク質、脂肪抽出物、灰分、湿

分、及び他の不純物が組成物の残りを形成している。商業的に入手可能なグアールゴムを販売しているのは、デラウェア州、ウィルミントン (Wilmington) の “Aqualon Company”、オハイオ州、シンシナティ (Cincinnati) の “Meer Corporation”、“Stein Hall & Company”、そしてメリーランド州、ベルキャンプ (Belcamp) の “T I C Gums, Inc.”である。無水の、高度に精製されたガラクトマンナンは安定であり、医薬用組成物の調製に直接使用することができるが、本明細書中で述べるように、水和することもできる。

水和された、粉末状の高度に精製されたガラクトマンナンを薬物を含有した錠剤またはカプセルの成分として使用することによって、必要な硬度特性を与えるため大量に必要とされていた他の付形剤を最少化し、錠剤をより小型にすることができる。従って、本発明の別の側面は、約50乃至約90重量%の無水マンノース残基と約10乃至約50重量%の無水ガラクトース残基とを有するガラクトマンナンヒドロコロイド約85%乃至約95%と；約1.0重量%未満のタンパク質と；約3.0重量%未満の他の非水系の不純物と；約5乃至約15.0重量%の水とから主としてなる、水和された、粉末状のガラクトマンナン組成物である。好適には、この粉末化された組成物は、直径150ミクロン未満、

より好適には125ミクロン未満、更に一層好適には75ミクロン未満の粒子サイズを有する。

このことは、本発明のさらに別の側面に通じる。即ち、(a)治療効果のある量の薬物と、(b)本明細書中で述べるような、高度に精製された粉末状のガラクトマンナンヒドロコロイドと；(c)所望に応じて加えられる他の医薬的に許容可能な付形剤とを含む医薬組成物である。好適には、高度に精製されたガラクトマンナンは水和されている。特に錠剤となった組成物において、粉末状ガラクトマンナンの粒子サイズが直径150ミクロン未満、より好適には125ミクロン未満、更に一層好適には75ミクロン未満であるとよいことがわかった。高度に精製されたガラクトマンナンに対する他の好適な条件も医薬用組成物にあてはまる。

本発明の組成物は、組成物中に約1%以下（例えば、0.1重量%以下）だけ



含まれるような活性の高い薬物から、より活性が低く約60重量%程度またはそれ以上存在するような薬物広い範囲の薬物（好適には約5～50重量%）に適用可能である。高度に精製されたガラクトマンナンは、約40乃至約99重量%（好適にはやく50乃至90重量%）の量で存在するとよい。高度に精製されたガラクトマンナンを使用することにより他の付形剤の必要は大幅に低減されるが、錠剤化プロセスに寄与する（例えば、潤滑剤としてのステアリン酸マグネシウム）、薬物を安定に維持する（例えば、抗酸化剤）、分解速度を調節する（例えばグルコース）、味覚をマスクする（調味剤）、硬度を向上する（HPMC）、結合剤として働く（カルボマー）、あるいはコーティングとしての働くなどの効果があがる程度の量で所望に応じてそのような付形剤を付加してもよい。一般に、約20重量%を越える付形剤が必要とされることはなく、好適には約10%未満、より好適には5%未満である。

本発明の組成物の単位投薬錠剤またはカプセルのサイズは、約1グラムより軽く、好適には750ミリグラムより軽く、さらに好適には500ミリグラム未満である。しかしながら、粉末状の材料が水またはジュースと混合して懸濁液を形成することが望まれる場合には、5グラムに達する量を使用されうるが、通常は約2.5グラムを越えることはない。

様々な薬剤が使用されうるが、本組成物は特定のタイプの薬物に対し特に生理学的な利点がある。活性成分、薬物または治療薬は、任意のタイプの薬物でよく、全身的に作用し、あるいは経口投与可能で、胃腸管内へと運ばれ、血流中に治療効果のある程度入り、初期の過度な濃度ピークもなく、生理液によって非活性化されることもなく、吸収されずに排出されて患者または被験者の体内を通過するだけということもない。従って、ペプチド薬物は一般に上部GI中に放出されるため、本発明の組成物中に使用するのにはあまり適さない。本発明の組成物中で使用されて利点がある薬物のタイプには、上部胃腸管で好適な吸収窓を示し且つ／または持続放出に影響されやすい非ペプチド系薬物が含まれる。本発明の組成物で使用するのに適した個々の薬物は、“Goodman & Gilman”の「Pharmaceutical Basis for Therapeutics, (Goodman and Gilman)」第8版(1990)；「

The Physician's Desk Reference」(1994-PDR) ; 及び “Berger” の「Medical Chemistry」などの文献に記載されている。これらの文献は本願に引証として加えられる。吸収の好適な窓を示すこれらの薬物は、上部胃腸 (GI) 管 (即ち、盲腸及び結腸に先行する部分、即ち、胃、十二指腸、及び空腸) において “受動的に” または “能動的に” 吸収され得る。受動吸収型の薬物の例としては、ランチジン (rantidine)、シメチジン (cimetidine)、ファモチジン (famotidine)、ニザチジン (nizatidine)、オキシメチジン (oxmetidine) などのような商業的に入手可能なヒスタミン  $H_2$  受容体遮断剤が含まれる。能動的

に輸送される (一般に、キャリア媒介膜輸送 (carrier-mediated membrane transport) と呼ばれる) 吸収の好適な窓を呈する薬物は、選択性、競争的阻害、同族体、エネルギーの必要、飽和性、及び電気化学的勾配に抗する動きによって特徴付けられる。これらには、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 抑止剤、 $\beta$ -ラクタム抗生物質、及び  $\gamma$ -アミノブチル酸 (GABA) 類似化合物が含まれる。代表的な ACE 抑止剤は “Goodman and Gilman” 第8版 pp. 757~762 に述べられている。これは本願に引証として加えられる。これらには、クイナプリル (quinapril)、ラミプリル (ramipril)、カプトプリル (captopril)、ベンゼプリル (benzепril)、フォシノプリル (fosinopril)、リシノプリル (lisinopril)、エナラプリル (enalapril) など、及びそれらの医薬的に許容可能な塩がふくまれる。 $\beta$ -ラクタム抗生物質は、抗生物質の構造内に  $\beta$ -ラクタム環が存在することによって一般に特徴付けられるものであり、“Goodman and Gilman” 第8版 pp. 1065~1097 に示されている。これも本願に引証として加えられる。これらには、ペニシリン及びその誘導体、例えばアモキシシリンやセファロスポリンが含まれる。GABA 類似化合物 (GABA-like compounds) もまた “Goodman and Gilman” に示されている。持続放出に適した化合物にはカルシウムチャネル遮断剤 (ニフェジピン (nifedipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ジルチアゼン (diltiazem) など) ; 食欲抑制剤 (フェニルプロパノールアミン塩酸など) ; 興奮剤 (カフェインなど) ; 水溶性及び脂溶性ビタミンまたは前駆体 (ビタミンCなど、ビタミンB-12、トコフェロール、ビ

タミンD、ビタミンA、 $\beta$ -カロチンなど)；抗高コレステロール血症剤(“Gemfibrozil”及び“lovastatin”など)；咳止め(デキストロメトルフアン及びその臭化水素酸塩、ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン、及び塩酸クロフェジアノールなど)；抗ヒ

スタミン剤(マレイン酸クロルフェニラミン、フェニドアミントレート(phenidamine tartrate)、マレイン酸ピリラミン、ドキシルアミンスクシネート(doxylamine succinate)、及びクエン酸フェニルトロキサミン)；うっ血除去薬(塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸プソイドエフェドリン、エフェドリンなど)； $\beta$ -アドレナリンレセプタ拮抗薬(プロプラノロール、“nadanol”、チモロール “pindolol” “labetalol” “metoprolol” “atenolol” “esniolol” 及びアセプトロールなど)がある。このような化合物を用いて、本発明の組成物は、腸内でのより長い滞留時間、上部GI管内でのより長い平均滞留時間及び持続放出を達成するように調節される。

本発明の高度に精製されたガラクトマンナンは、例えばグアールガムのような商業的に入手されるガラクトマンナン組成物に対して改善された特性を示す。即ち、サイトプロテクション(cytoprotection)または粘膜保護、あるいは米国特許出願第08/347,601号において議論されているような点において改善される。従って、本発明の医薬用組成物は本発明において有用な薬物としてNSAIDを含みうる。広い範囲のNSAIDを用いることができるが、本配合ではアスピリンに対して特に生理学的利点が見い出される。組成物中で使用するのに適した個々のNSAIDは“Goodman & Gilman”の Pharmaceutical Basis for Therapeutics, (Goodman and Gilman) 第8版(1990)の第26章；「The Physician's Desk Reference」(1994-PDR)；及び“Berger”の「Medical Chemistry」などの文献に述べられている。これらの文献は本願に引証として加えられる。本発明の組成物中で有用な代表的なNSAID及びNSAIDのファミリーには、サリチラート、ピラゾロン、インドメタシン、スリンダック(sulindac)、フェナメート(fenamates)、トルメチン、プロピオン酸誘導体などが含まれる。特定の化合物には、サリ

チル酸、アスピリン、メチサリチレート (methysalicylate)、ジフルニサル (diflunisal)、サルサレート (salsalate)、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン (oxyphenbutazone)、アパゾン、メフェナミック酸 (mefenamic acid)、メクロフェナメートソーデウム (meclofenamate sodium)、イブプロフェン、ナプロクセン (naproxen)、ナプロクセンソーデウム (naproxen sodium)、フェノプロフェン、ケトプロフェン (ketoprofen)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、ピロキシカン (piroxicam)、ジクロフェナック (diclofenac)、エトドラック (etodolac)、ナブメトン (nabumetone) などがある。アスピリンが好適である。

別の側面として、本発明の組成物は、上部 G I 管ではほとんど薬物を放出せず、薬物を結腸へと好適に送達するように変形することもできる。即ち、本発明は、結腸へと好適に薬物を送達させ、50%以上の薬物が結腸で放出されるようにする手段を提供する。このことが有用な薬物の中には、炎症性の疾患を含む結腸の慢性的な疾患の治療のための薬物がある。これらの薬物には、グルココルチコイド、刺激性緩下剤、ペプチド、抗体、抗コリン作用性剤 (anticholinergics)、及び他の薬物、例えばジフェノキシラート、ロペルアミド、コデイン、メロトニダゾル、5-アミノサリチル酸 (5-ASA)、スルファサラジンなどが含まれる。これらの化合物の中で、特に有用であり、従って好適なのはグルココルチコイド (コルチコステロイドとしても知られている) であり、IBD の治療に有効である。これらには、ヒドロコルチゾン (及び医薬的に許容可能な塩またはエステル (例えば、アセテート、シピオネート (cypionate)、燐酸ナトリウム、琥珀酸ナトリウム、ブチレート、バレレートなど))、ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベータメタゾン (及びその医薬的に許容可能な塩またはエステル (例えば、ベンゾエート、ジプロピオネート、燐酸ナトリウム、アセテート、バレ

レートなど)) コルチゾン、コルチゾンアセテート、デキサメタゾン、デキサメタゾンアセテート、デキサメタゾン燐酸ナトリウム、フルニソライド (flunisolide)、メチルプレドニゾン、メチルプレドニゾンアセテート、メチルプレドニ

ゾン琥珀酸ナトリウム、パラメタゾンアセテート、プレドニゾロン、プレドニゾロンアセテート、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、プレドニゾロンテブテート、プレドニゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetonide)、トリアムシノロンジアセテート、トリアクシニロンヘキサセトニド (triacsinilone hexacetonide)、アルクロメタゾンジプロピオネート (alclometasone dipropionate)、アムシノニド (amcinonide)、クロベタゾールプロピオネート (clobetasol propionate)、クロコルチロンピバレート (clocortilone pivalate)、デソニド (desonide)、デソキシメタゾン (desoximetasone)、ジフロラゾンジアセテート (diflorasone diacetate)、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド (fluocinonide)、フルオロメトロン (fluorometholone)、フルランドレノリド (flurandrenolide)、ハルシノニド (halcinonide)、メドリゾン (medrysone)、モメタゾンフロエート (mometasone furoate)、ブデソニド (budesonide)、フルチカゾン (fluticasone) などが含まれる。他のステロイドも当業者には明らかであろう。これらの化学的名前は "Goodman and Gillman" の「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第8版の第1451頁、または「Merck Index」の第11版に見ることができる。こちらの中でも、デキサメタゾン、ブデソニド、フルチカゾンが好適である。本発明で用いるのに有用な他の薬物には、カプトプリル (captopril) のようなACE抑制剤、刺激性緩下剤（例えば、ドキュセートソーディウム (docusate sodium)、センナ濃縮体（セノサイド (sennosides)）、ビサコジル、重酒石酸カリウム、など）、

及びLHRHまたはその誘導体（例えば、レウルプロライドアセテート (leuprolide acetate)、ナファレリン (nafarelin)、ゴセレリン (goserelin)）のようなペプチドが含まれる。組成物に含まれる活性薬物の量は、治療される状態に対する薬物の活性に応じて変化する。一般に、組成物中に含まれる活性化合物は20重量%より多くはなく、最少量は約0.1重量%である。好適には、この量は重量%で約1%と約4%の間にある。

#### 製造プロセス

一般に、商業的に入手されるガラクトマンナンは約66重量%の純粋なガラクトマンナンしか含んでいないが、本分野では公知の手段を用いることによって精製することが可能である。例えば、バッチ式遠心分離プロセスに対しては本文中で示したNobleらの文献を、親和クロマトグラフィ技術に対しては本文中で示したChowdhuryの文献を参照されたい。都合の悪いことに、これらの方法では、非常に限られた量の材料しか精製されず、またその材料が医薬の目的に使用することができるということは全く示されていなかった。商業的に入手される材料から高度に精製されたガラクトマンナンを大量に形成する方法が見出された。或る予防措置を講ずることにより、精製された材料を水性ガラクトマンナン溶液を不溶性物質から分離し、固形のガラクトマンナンを沈殿させ回収することにより比較的大規模に製造することができる。

精製されたガラクトマンナン材料を大規模に製造する方法の1つでは、約8500Gs ( $\text{cm}/\text{秒}^2$ )の遠心力Gを得るため少なくとも約12000rpm (1分間の回転数)、好適には約20000rpmで回転することのできる連続的な遠心分離機を使用する。連続的遠心分離機を使用する際、商業的に入手されるグアールゴムの溶液を遠心分離器に通すことにより、透明でタンパク質が大幅に除去された上澄み液が形成さ

れる。ガラクトマンナンは溶解しない、水混和性を有する医薬的に許容可能な溶剤を上澄み液と混合して、ガラクトマンナンを沈殿させ、それを集めて乾燥し、更に粉碎することによって精製されたガラクトマンナンが形成される。このプロセスの所定のパラメータはクオリティの高いガラクトマンナンを得るために重要である。適切な溶液を得る最初のステップでは、商業的に入手された材料に付随するタンパク質または他の不溶性の材料から、溶解されているガラクトマンナンを分離するべく遠心分離器に於いて良好な固体分離を生じさせなければならない。一般に、水性混合物の濃度は、ガラクトマンナンの約1%質量/体積 ( $\text{w}/\text{v}$ ) 未満であるが、0.5%  $\text{w}/\text{v}$  を越えないことが望ましい。この濃度は原料のガラクトマンナンの供給源に応じてばらつきを有するが、0.5%  $\text{w}/\text{v}$  未満が一般に使用される。より低い濃度を使用すると、同程度の量の精製されたガラ

トマンナンを得るのにより大きな体積が必要となる。溶液を形成する際、例えば商業的に入手したグアールゴムは、激しく攪拌されている約0乃至60°Cの温度の水の中に、非常にゆっくりと少しずつ加えられて溶解される。好適には、この水への溶解プロセスは、材料の凝集をさけ、材料が溶解するように時間を長くにとって、単純に室温で行われる。材料を水に加え終わっても、攪拌は10時間程度続けられるが、通常は透明な水溶性混合物が得られるように完全に溶解させるのに必要な時間は約3時間以上はかからない(2時間未満)。

ガラクトマンナン溶液の分離は、適切なGを与える任意の適切な遠心分離器で、または高圧フィルトレーションシステムを用いて行うことができる。一般に、この分離は0乃至60°Cの温度で行われるが、好ましくは室温で行われる。適切な連続可動型遠心分離器は“Sharples model T I P”連続可動型遠心分離器である。このモデルは1分間に50000回転で運転可能である。好適には、回転速度は少なくとも1分間に12

000回転であり、より好適には1分間に20000回転である。一般に、最適に機能すると分かった動作速度は50000rpmであったが、この速度は遠心分離器を通過する溶液の流量に適合するように調節することができる。一般に50000rpmの遠心分離器に対する流量及び1時間あたりのリットル量は、1時間あたり約5リットル未満であるが、それより少ない量であれば遠心分離器の流出液は透明であり非常に良好で、懸濁されていたタンパク質が遠心分離器により除去されたことを示す。従って、流量は約1リットル/時間乃至5リットル/時間、好ましくは約4.2リットル/時間未満である。当業者には明らかなように、スループットを最大にしつつ且つ得られる流出液が透明であるようにするためには、サンプルの濃度をできるだけ高くすると共に、流量をできるだけ多くし、溶けていない固形物の良好な分離を維持しながら上澄み液層の良好な透明を維持する必要がある。一般に、rpmで表した回転速度が50000である場合、0.4%w/vのサンプル濃度及び4.2リットル/時間の流量で良好な製品が得られる。遠心分離器を駆動するのに用いられる空気のため、不純物があると、得られる流出液の透明度及び最終的に得られる精製されたグアールの外見は

悪影響を受ける。遠心分離器を駆動するのに清浄化された空気を使用しなければならないことは本発明の一部である。そのような清浄化は遠心分離器に使用される空気の中に不純物や粒子が入ることがないように約0.01ミクロンのフィルタを使用することによって容易に実現できる。

別の方法として、大型のバッチ式遠心分離器を使用することもできる。この場合もまた、商業的に入手された材料の水溶液は圧力を加えられてフィルタリングされる。適切なプレート・フレームフィルタプレス(plate and frame filter press)がRemingtonの“Pharmaceutical Sciences”第18版のpp.1465～66に示されている。そのような高圧フィル

タの動作では、フィルタリングされるべき材料は底面のパイプから圧力を加えられて装置内に入り、複数のチャンバの中の1つに強制的に送られる。各チャンバの両側にはフィルタ用の布が配置されている。材料がこのフィルタ用の布を通過するとき、固形物はチャンバ内に残り、透明なフィルタリング結果が通過して装置の上面に設けられた開口を通過して出力される。

プロセスの次のステップでは、得られた遠心分離器からの流出液に適切な量の水混和性の医薬的に許容可能な沈殿を引き起こすような溶剤をゆっくりと混合することによって、精製されたガラクトマンナンの沈殿を生じさせる。そのような溶剤は、ガラクトマンナンを溶解しない適当な溶剤とすることができる。どのプロセスに対しても、医薬的に許容可能な低級アルキルアルコールまたはケトン類が適切であり、それらにはエタノール、イソプロピルアルコール、アセトン等が含まれる。エタノールが好適である。水混和性溶剤の遠心分離器からの流出液に対する体積比は、約1対5乃至5対1の範囲でばらつき得るが、略等しい体積の材料を使用し、水混和性の溶剤の量をできるだけ少なくし、沈殿プロセスで行わなければならない回収の量をできるだけ少なくすることが望ましい。使用される溶剤の量を最少化するため、溶剤を加える前に水を蒸発させることによって水溶性流出液の体積を減少させるとよい。一般に、沈殿は0乃至60°Cの間のどの温度でも生じ得る。好適には、沈殿は室温で行われる。沈殿が生じると、得られた混合体は連続して攪拌され、得られた固形物は遠心分離またはフィルタリング



のような公知の任意の手段によって液体から分離される。ステンレススチールワイヤメッシュスクリーンを通過させ、余分な流体は圧縮して絞り出しすようにするとよいことがわかった。このスクリーンメッシュサイズは材料を保持するのに適したサイズであれば良い。

沈殿した材料を液体から分離した後、水分が約1%以下になるまで乾燥させる。得られた材料は固体であり、その色は白色から非常に薄い黄色または黄色がかった緑まで、販売されていたガラクトマンナンの基の色及びその純度に応じて変わり得る。好適には、得られた精製されたガラクトマンナンは100℃未満、好適には70℃以下の温度において真空状態で十分な時間をかけて乾燥される。一般に、これは10時間未満であり、7時間で充分である。

得られた乾燥した材料は、本分野では公知の任意の手段を用いて破碎し、適切な粒子サイズとする。大きな固まりを小さくするのは、単純にハンマーを使って手で行い、その後適切なミルまたはグラインダを通して粉碎し、更に適切なふるいにかかることにより、適切な粒子サイズが得られる。一般に、粉末生成手段を使って、本材料をミリング(milling)することができる。従って、アトリション(attrition)、ローリングまたは衝撃を通じて機能する中間及び微細粉碎ミルを使用して、粒子サイズを小さくすることができる。従って、ローラーミル、ハンマーミル、遠心衝撃ミル、カッターミル、アトリションミル、及び他のタイプの装置を用いて粒子サイズを小さくすることができる。ミリングに関するより詳細な説明は、Remingtonの“「Pharmaceutical Sciences」、第18版、Mac Publishing Company”のpp.1615-1632、第88章に記載されている。

粒子のサイズが、本発明に従って製造される材料から得られる硬さに影響することがわかった。本発明の鋭剤の硬さを大幅に向上するには、約150 $\mu$ 以下の粒子サイズの粒子を製造することが好適である。好ましくは、粒子サイズは150 $\mu$ 未満乃至125 $\mu$ であり、より好ましくは75 $\mu$ 未満である。従って、番号100のふるいを使えば、約150のミクロンサイズが得られ、番号120のものを使えば、番号125ミ

クロンのサイズが得られ、番号200のふるいを使えば、75またはそれ未満のミクロンサイズが得られる。

好ましくは、その後材料は相対湿度約50乃至90の湿度チャンバ内に入れられて再水和され、約15重量%よりは低い、しかし一般に約5重量%よりは高いレベルに水和される。

本発明の医薬用組成物を形成する際には、標準的な粉末混合及び混入技術を用いて、薬物粒子を粉末状の高度に精製されたガラクトマンナン及び他の付形剤に結合させる。そのような技術は、例えば、Remingtonの“「Pharmaceutical Sciences」、第18版、Mac Publishing Company”の第88-89章に紹介されている。これは本願に引証として加えられる。代表的な装置には、回転シェルミキサー（例えばクロスフローブレンダー）、固定シェルミキサー、ミューラーミキサー、垂直インペラミキサー、静止型ミキサーなどがある。得られる混合物はその後、単位投薬形態、例えば錠剤または好適にはカプセルの形態に公知の技術（例えば、“Remington（第18版）”の第89章に示されている）に従って成形される。

続いて、他の付形剤をガラクトマンナン及び薬剤と混合する。これらの付形剤は医薬業界に於て結合剤及び充填剤として知られているカテゴリーに属する。これらは凝集粒子となりやすく、破碎性を低減し、硬さを増すために錠剤成形に於てしばしば用いられる。強い結合剤は、一般に少量だけ用いられ、普通は5%未満であり、使用された場合でも、しばしば投薬形態の重量の0.5%未満である。強い結合剤の代表的なグループには、CARBOPOL及びCARBOMERとして指定されるカルボキシポリメチレンまたは、アクリル酸の架橋ポリマーなどがある。大量に使用すると、それらは投薬形態の分解を妨げるので、少量だけ使用するか或いは上部GIに対して組成物を使用する場合は全く省略すべきで

ある。直腸への運搬のためにはより多くの量が使用される。

ガスを生成しない充填剤を使用することもできる。これらは、通常、胃腸管を通過して移動する間に水和速度をゆるめるべく導電性であり、粒子質量体内に薬物を分散させるように働く不活性な物質である。好適には充填剤は、親水性のゾル

形成ポリマーであり、粒子マスの水和特性を変える機能を持つ。代表的なゾル形成ポリマーには、ポリビニルピロリドン（PVP）、ジビニルグリコールを含んだ架橋構造のポリアクリル酸（ポリカルボフィル）などが含まれる。

他の付形剤は鉱物塩である。好適な鉱物塩は胃液に溶解し、それによって上部GI管内での投薬形態の分解及びヒドロコロイドの水和を促進する。これらにはアルカリ土類金属（例えば $\text{Ca}^{+2}$ 、 $\text{Mg}^{+2}$ ）の燐酸塩及び硫酸塩のような鉱物塩が含まれる。

別の付形剤として、脂肪酸、ホスホリピド、脂肪酸塩（例えばステアリン酸マグネシウム）及びろう（waxes）が含まれる。これらの成分は、組成物の潤滑特性に影響を与えうる。他の潤滑剤には、“MYVATEX（登録商標）”及び“SYLOLID（登録商標）”が含まれる。更に他の付形剤には合成乳化剤（例えばラウレル硫酸ナトリウム）及び界面活性剤（“polyakylene glycols”（例えばポリエチレングリコール—PEG）など）及び“Eudraght”が含まれる。

一実施例は、組成物はゼラチンカプセルのようなカプセル内に含まれる。そのようなゼラチンは、“Elanco Qualicaps”や“Casugel”から入手することができる。別の適切なカプセルには柔らかい弾性を有するカプセルがある。

別の方法として、粒子マスを例えばラクトースのようなコーティングで被覆したり、或いは“Eudragits”のようなポリマーコーティング、さまざまなセルロース誘導体でコーティングすることもできる。

本分野では公知の方法（例えば“Remington”の第89章に示されている）に基づいて錠剤を形成することができる。

本発明のガラクトマンナンを米国特許第5,096,714、5,118,510号、5,292,518号に示されているような他の医薬用組成物の代わりに使用することが考えられている。

#### 例 1

この例は、本発明の組成物で使用される純粋なガラクトマンナンを製造するための方法を掲示すると共に、商業的に得られるガラクトマンナンを用いた組成物に対する本発明の組成物の特性の違いを示すものである。商業的に得られるグア

ールゴムを“ Aqualon, Inc” から“ G3-NF, Lot No. A 3335D” として購入した。グアールゴムの溶液を室温で一晩かけて攪拌することによって、グアールゴムを水の中に溶かし、0.2%の溶液を形成した。得られた溶液を続いて10分間3000rpmで遠心分離にかけ、不溶性の物質を除去し、残った透明の上澄み液を等しい体積の95%エタノールを用いて沈殿させ、繊維状の、白い、ゲル状沈殿を形成させた。薄い黄色の溶液が残った。白色の固体を乾燥し、“Krupps” コーヒーミルを用いて約粒子サイズ200 $\mu$ に粉碎し、細かい白色の粉末を形成した。生成したガラクトマンナンの収率は70%であった。1%w/vの溶液濃度及び20rpmに於て“Brookfield Viscometer”でスピンドルNo.3を用いて粘度及び水和速度を測定した。1分間に10度の加熱速度で“Dupont 2100 DSC”を用いて示差走査熱分析(DSC)を行った。以下の表は、商業的に入手されるグアールゴムと、精製された材料との間の物理的/化学的な差をまとめたものである。特に硬さに於ける大きな違いに注目されたい。

Observable	Unpurified	Purified
Color	Pale Yellow	White
Particle Size ( $\mu$ )	Small ~ 100	Large ~ 200+
Protein (%)	4.00	0.94
Tablet Hardness (Kp)	0.00	3.60
Hydration Rate (cp/log hrs)	2,078	5,233
Maximum Viscosity (cp)	3,500	5,000
Moisture Sorption at 95% RH (%)	42.70	55.20

## 例 2

上記詳細にまとめた物理的及び化学的検査に加えて、ラニジチンHC1（ラニジチンに対するグアールゴムの割合が2対1）を用いて精製されたグアールと生成されていないグアールのカプセルを準備して2つの溶解実験を行った。本発明の組成物を含むカプセルを準備し、同じように準備した商業的に入手したグアールゴムを用いた組成物を含むカプセルと比較した。最初の実験では、蒸留水中で20rpmで攪拌した状態で溶解させた。精製したグアールゴムカプセルはより

速く水和し、ゼラチン状の固まりとして留まった。一方精製しなかった方は、速やかに分解を始め、やや乱れた溶液を形成した。18時間後、未精製のカプセルを溶液から取り出すと、2分に満たない内に崩壊した。一方精製したカプセルは溶液から取り出したが、2分以内に崩壊することはなかった。精製した材料を含むカプセルは取り出した後20分後に於ても崩壊しなかった。精製したカプセルは激しく機械的に攪拌した後でなければバラバラにならない強固な材料を形成していた。

本発明の組成物を含むカプセルのゲルの構造的強さは、200 r p m

に於ける同様の溶解実験を行うことにより、更に示された。この実験では、カプセル化された未精製の組成物は数分以内に分解したが、一方精製したカプセルは速やかに強固なゲル状の固まりとなり、約2時間攪拌した後に於てもなかなか溶解しなかった。これらの実験により、精製したグアールを用いた場合、精製しなかった材料と比べて医薬用の組成物に大幅な改善が得られることが示された。

### 例 3

この例は、以下に示すメーカーから入手することのできる商業的に入手可能なグアールゴムの様々な供給源から、高度に精製されたガラクトマンナンを大量に生成するための本発明の方法を示すものである。本発明のプロセスを用いることにより、即ち、連続式遠心分離器を用いることにより、従来得ることができていたのと比べてより多くの精製されたグアールゴムを得ることが可能である。商業的に得ることのできるグアールゴムのサンプルは以下の通りである。

1. **Aqualon Corporation G3-NF Lot No. A1342 FR.**
2. **Meer Corporation MMM1/2 Lot. No. 02-0142.**
3. **TIC Gum Corp. TIC8/22A Lot No. S21602.**
4. **TIC Gum Corp. SCM Lot No. B21452.**
5. **Aqualon Corporation G3-NF Lot No. A3335D.**

商業的に入手可能な材料の生成のための作動パラメータは以下の通りである。

#### a. 溶解

室温で蒸留水を含むビーカーを高速で攪拌してできる渦の中に粉末を振り入れ

ることによって、非常にゆっくりとグアールゴムを溶解する。

この粉末はグアールゴムが凝集しないようにゆっくりと慎重に加えられる。凝集が起こると材料の溶解及び水和の進行がより遅くなる。十分なグアールゴムを加えることにより、最終的にグアールゴムの水の中での濃度が0.4重量%となるようにする。グアールゴムの溶液中への投入が終了した後、この溶液は約3時間の間攪拌される。

b. 遠心分離

1分間に5万回転で“Sharples model T I P”連続式遠心分離器を運転し、室温で遠心分離を行った。遠心分離器を通る0.4%グアール溶液の流量は1時間当たり4リットルであった。遠心分離器を駆動するのに使用される空気は約0.01ミクロンのフィルタを通すことによって、油、水、及びほこりを取り除き浄化した。このことは、材料に不純物を与えるような粒子を空気が含まないようにするため重要である。

c. 沈殿

遠心分離過程から精製されたグアールの溶液が得られた後、この溶液を高速で攪拌されている同体積の95%エタノール中にゆっくりとそそぎ入れる。白色のガラクトマンナンポリマの固まりがすぐに形成され、この沈殿はステンレススチールのワイヤメッシュスクリーンを通され、平坦なパンケーキ中に於て圧力を加えられて余分なエタノール及び水が絞り出されるようにして薄い黄色の水混合体から分離される。

d. 乾燥

得られた沈殿したグアールゴムを乾燥するまで8時間の間70℃に於て真空の元で乾燥した。得られた固形物は完全な白から非常に淡い黄色または黄色っぽい緑となりうる。

e. ミリング

サンプルはまず小さなハンマーを使って手で約1インチの直径の破片に破碎した。これらの破片は30秒かけてコーヒーミルで粉碎し、より

細かくし、その後215ミクロンのふるいに通す。サンプルは部屋の湿度と平衡状態となるように開放容器に入れる。商業的に得られた材料のサンプル及び生成した材料のサンプルは、タンパク質、ガラクトマンナン、及び酸性度及び溶解性等について化学組成物として特徴づけた。タンパク質濃度は、サンプルの窒素濃度を元素分析により測定し、窒素測定に関する“USP I I N F X V I I Method 1”ガイドラインに従って6.25をかけて求めた。酸性の可溶性物質は、サンプルを硫酸に溶かし、残りの溶剤をグアールゴムに関するUSPの基準に従って重さを計ることにより測定した。ガラクトマンナンの濃度は、“Colometric Method for Determination of Sugars and Related Substances”という文献に基づく分析によって測定した。グアールのガラクトマンナン成分は、約2対1のマノスチコラクトース (manosticolactos) 比を有する多糖類からなるため、この比率のマノスチコラクトースを含む糖溶液をガラクトマンノース標準として使用した。グアールにつき2mlの糖を小さな試験管に加え、材料のトータルの質量を10乃至150 $\mu$ gにした。80重量%のフェノール水溶液を50 $\mu$ l試験管に加え、続いて濃硫酸5mlを加えると、淡い黄色の溶液を形成した。この溶液の吸光度 (absorbance) を測定したところ487nmであった。また、蒸留水、フェノール及び硫酸のみを含むブランク溶液から引いた。使用される糖標準に対し加えられる糖の量に対し487nmの吸光度を図1に示す。図示されているように、糖標準は、150nmの糖が加えられる間では直線的な吸光度カーブを示した。グアールゴムの分析をするため1ml当たりグアールを50 $\mu$ gを含む溶液を準備した。水及び可溶成分を遠心分離により取り除き得られた上澄み液数mlと小さな試験管に加え、続いてフェノール及び硫酸を加え、487に於ける吸光度を測定し、ガラクトマンナンの量を図1から求めた。この量を使用した全グアールゴムで割り、グア

ールサンプル中に存在する水可溶性ガラクトマンナンの割合を求めた。ガラクトマンナン分析の結果を、この例で本発明のプロセスに使用した様々なグアールサンプルについて表2に示す。

Sample No.	Sample Wgt. (ug)	Absorbance (487 nm)	Soluble Galactomannan Wgt. (ug)	Percent Galactomannan	Normalized Percent Galactomannan
1	101.30	0.719	73.60	72.66	66.05
1-P	101.20	1.005	102.20	100.99	91.81
2	102.30	0.723	74.00	72.34	65.76
2-P	101.40	1.022	103.90	102.47	93.15
3	101.50	0.681	69.80	68.77	62.52
3-P	100.70	1.086	110.30	109.53	99.58
4	104.20	0.680	69.70	66.89	60.81
4-P	104.10	1.016	110.30	105.96	96.32
5	103.00	0.746	76.30	74.08	67.34
5-P	100.00	1.013	103.00	103.00	93.64

1-P等はソース1から得られた生成されたグアールを指し、“1”は不純物を含む商業的なグアールを表す。マノスガラクトース (manosgalactose) 糖標準から直接計算した可溶性ガラクトマンナンのパーセンテージは、ガラクトマンナンの濃度をやや多めに算定することがわかるだろう。これを修正するため、ガラクトマンナンのパーセントは得られた最も高いガラクトマンナンのパーセントによって正規化される。グアールゴムの全ての化学的成分のサマリーを表3に示す。



Guar Gum #	Galactomannan	Protein	Acid Insolubles
1			
Raw Material	66.01 <sup>i</sup>	3.31	2.71
Purified Galactomannan	91.81 <sup>i</sup>	0.25	2.37
Protein Rich Impurities	85.45 <sup>ii</sup> (22.72 <sup>i</sup> )	10.81	N/D <sup>ii</sup>
2			
Raw Material	65.76 <sup>i</sup>	4.25	4.61
Purified Galactomannan	91.81 <sup>i</sup>	0.06	1.13
Protein Rich Impurities	78.18 <sup>ii</sup> (26.36 <sup>i</sup> )	8.06	N/D
3			
Raw Material	62.52 <sup>i</sup>	3.94	N/D
Purified Galactomannan	99.57	0.00	N/D
4			
Raw Material	60.81 <sup>i</sup>	2.50	N/D
Purified Galactomannan	96.32	0.00	N/D
5			
Raw Material	67.34 <sup>i</sup>	2.88	1.47
Purified Galactomannan	93.64	0.00	1.74
2			
Raw Material 250 - 180 $\mu$	65.01 <sup>i</sup>	4.19	N/D
Raw Material 125 - 106 $\mu$	66.47 <sup>i</sup>	4.13	N/D
Raw Material < 75 $\mu$	61.26 <sup>i</sup>	3.06	N/D

i Soluble Galactomannan.

ii Total Galactomannan (Soluble + Insoluble).

#### 例 4

この例は、商業的に得られる材料に比べて生成したグアールを用いた組成物では大幅な改善がなされ、錠剤の硬さも向上することが示される。商業的に得られるグアールとの比較のため、“Mure Corporation MM1/2 Lot. No. 02-0142”として商業的に得た材料を用いて錠剤を準備した。材料を生成するのに例3の方法を用いた。錠剤の硬さは各配合に対し4つの錠剤を準備して“Stokes Model B216”ステーションロータリー錠剤プレスを使って測定した。錠剤は、7 mmの直径の丸形の平坦パンチ

によって形成した。硬さは“Vandecamp VK200 Tablet Hardness Tester”を用いて測定した。様々な粒子サイズを材料を様々な錠剤のまとまりに対して準備した。結果を表6に示す。精製しなかった材料の硬さに対する精製した材料の硬さの間には大きな差が有ることがわかるだろう。また、125ミクロン以下の

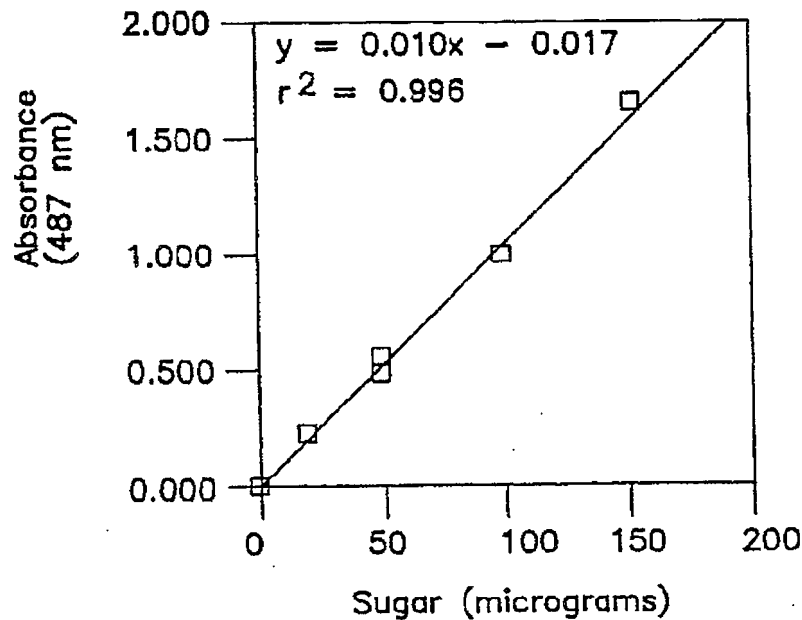
粒子サイズの方法から形成した錠剤に対し硬さが大幅に向上していることがわかるだろう。また、これは75ミクロン以下の材料を用いた場合より明らかとなっていることがわかるだろう。

Tablet Description: 200 mg, 7 mm Diameter, Round, Flat, n = 4.  
Formulation: 100% Purified Guar Gum - Meer MMM1/2 Lot No. 020142.

Relative Humidity	Particle Size	Hardness Purified(kp)	Hardness Unpurified(kp)
56%	250 - 180 $\mu$	0.00 $\pm$ 0.00	3.00 $\pm$ 0.10
56%	125 - 106 $\mu$	3.08 $\pm$ 0.13	0.97 $\pm$ 0.21
56%	< 75 $\mu^i$	6.95 $\pm$ 0.26	0.00 $\pm$ 0.00
56%	1/3 of Each	3.53 $\pm$ 0.24	-N/D- <sup>ii</sup>
75%	150 - 180 $\mu$	2.00 $\pm$ 0.22	-N/D-
75%	125 - 106 $\mu$	6.00 $\pm$ 0.34	-N/D-
75%	< 75 $\mu^i$	9.40 $\pm$ 1.10	-N/D-
75%	1/3 of Each	5.38 $\pm$ 0.22	-N/D-

本明細書中で示した全ての文献及び特許出願は各々について個別に明確に指定したのと同様に本願に認証として加えられる。

【図1】



□ 2:1 Mannose:Galactose

FIG. 1

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US96/09659

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) :A61K 31/70; C07G 17/00

US CL :Please See Extra Sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : Please See Extra Sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
NONEElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
APS, CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Glycoconjugate Journal, Volume 5, issued 1988, S. Chowdhury et al, "Single Step Purification of Polysaccharides using Immobilized Jackfruit Lectin as Affinity Adsorbent", pages 27-34, especially page 30.	1-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X*	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*E* earlier document published on or after the international filing date	*Y*	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Z*	document member of the same patent family
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

12 SEPTEMBER 1996

Date of mailing of the international search report

27 SEP 1996

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

ELLI PESELEV

Telephone No. (703) 308-1235

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US96/09659

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

514/54; 536/114

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

514/54; 536/114

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ウォン、デイビッド  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94134  
サンフランシスコ・ワイルドアベニュー  
230
- (72)発明者 パラスランブリア、ジャグディッシュ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94402  
サンマテオ・パロットドライブ 1539